

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-229881

(43)Date of publication of application : 22.08.2000

(51)Int.Cl.

A61K 38/16
A61P 43/00
A61K 38/00

(21)Application number : 11-033274

(22)Date of filing : 10.02.1999

(71)Applicant : MORINAGA MILK IND CO LTD

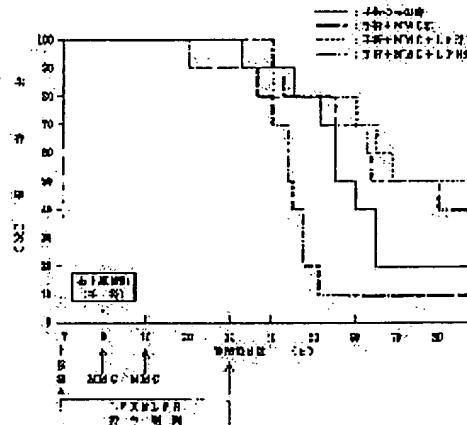
(72)Inventor : TOMITA MAMORU
SHIMAMURA SEIICHI
TOIDA TOMOHIRO

(54) PROGNOSIS-IMPROVING AGENT FOR CANCEROUS DISEASE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a prognosis-improving agent for cancerous diseases, not causing a side-effect.

SOLUTION: This prognosis-improving agent includes lactoferrin and/or its hydrolyzate as an active ingredient and is orally administered to cancer patients. Cancerous disease is skin cancer, lung one, laryngeal one, tongue one, breast one, liver one, pancreatic one, esophagus one, stomach one, small intestinal one, colon one, kidney one, ovarian one, uterine one, prostatic one or urinary bladder one. Lactoferrin is preferably at least one kind selected from the group consisting of lactoferrin unsaturated with at least one metal, lactoferrin saturated with at least one metal and apolactoferrin, or a mixture of two or more kinds.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2000-229881
(P2000-229881A)

(43)公開日 平成12年8月22日(2000.8.22)

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I
A 6 1 K 37/14

テマコト[®](参考)
4 C 0 8 4

A 6 1 K 38/16
A 6 1 P 43/00
A 6 1 K 38/00

31/00
37/18
6 4 3 D

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全8頁)

(21)出願番号

特願平11-33274

(71)出願人 000006127

森永乳業株式会社

東京都港区芝5丁目33番1号

(22)出願日

平成11年2月10日(1999.2.10)

(72)発明者 富田 守

神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永
乳業株式会社食品総合研究所内

(72)発明者 島村 誠一

神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永
乳業株式会社生物科学研究所内

(74)代理人 390000561

工藤 力

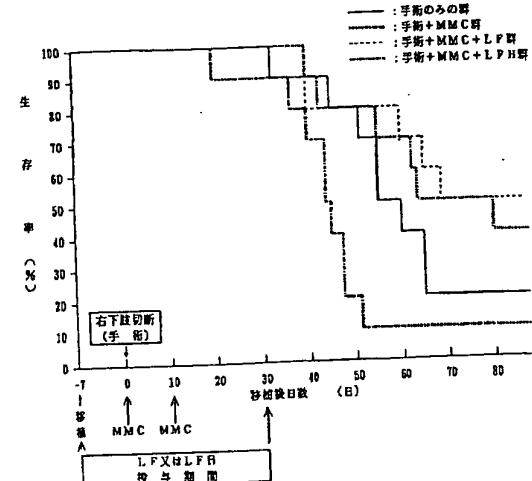
最終頁に続く

(54)【発明の名称】癌疾患の予後改善剤

(57)【要約】

【課題】副作用のない癌疾患の予後改善剤を提供す
る。

【解決手段】ラクトフェリン及び/又はラクトフェリ
ンの加水分解物を有効成分として含有し、癌患者に経口
投与される癌疾患の予後改善剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 ラクトフェリン及び／又はラクトフェリンの加水分解物を有効成分として含有し、癌患者に経口投与される癌疾患の予後改善剤。

【請求項2】 癌疾患が、皮膚癌、肺癌、喉頭癌、舌癌、乳癌、肝臓癌、肺腺癌、食道癌、胃癌、小腸癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌又は膀胱癌である請求項1に記載の癌疾患の予後改善剤。

【請求項3】 ラクトフェリンが、金属非飽和ラクトフェリン、金属飽和ラクトフェリン、及びアポラクトフェリンからなる群より選択される1種又は2種以上の混合物である請求項1又は請求項2のいずれかに記載の癌疾患の予後改善剤。 10

【請求項4】 ラクトフェリン及び／又はラクトフェリンの加水分解物が、体重1kg当たり1日20mg～15g投与される請求項1乃至請求項3のいずれかに記載の癌疾患の予後改善剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ラクトフェリン及び／又はラクトフェリンの加水分解物を有効成分として含有する癌疾患の予後改善剤に関する。更に詳しくは、本発明は、金属非飽和ラクトフェリン、金属飽和ラクトフェリン、又はアポラクトフェリン（以下、これらをまとめてラクトフェリン類と記載することがある。）及び／又はラクトフェリン類の加水分解物を有効成分として含有し、経口投与される癌疾患の予後改善剤に関する。 20

【0002】

【従来の技術】 近年の高齢化社会を背景として、癌疾患の治療戦略も新しい展開が求められている。従来の癌化学療法は、可及的多くの癌細胞を殺滅することを目的として、患者に大量の抗癌剤を投与する強力な化学療法が行われてきた。その結果として、白血病、悪性リンパ腫等の特定の血液がんに対しては一定の貢献をしてきたのは事実である。

【0003】 しかしながら、多くの固形癌に関しては、強力な化学療法により腫瘍の縮小が認められているが、必ずしも生命の延長に結び付かないことが明らかとなり、最近では、腫瘍の縮小よりも患者の延命効果及びQOL（quality of life）の維持に重点を置いた「緩和的癌化学療法」が注目されるようになってきた（癌治療と宿主、第6巻、第165～176ページ、1994年）。 40

【0004】 癌治療の本質が、患者の延命及びQOLの維持にあるという考え方が定着するに従って、進行性癌疾患の患者及び術後の患者の予後を如何に改善するかが癌治療の戦略上大きな課題となっている。

【0005】 進行及び再発癌患者は、食欲不振に始まり各種代謝異常に基づくホメオスタシスの失調及びQOLの低下をもたらし、次第に悪液質に陥っていくことが知 50

られており（メビオ、第12巻、第8～15ページ、1995年）、このような状態では、もはや抗癌剤の効果は期待し難く生存期間も短縮する。

【0006】 従って、進行及び再発癌患者に対しては副作用の少ない抗がん剤の投与とともに、悪液質状態の改善を意図した治療を行うことが必要である。

【0007】 また、外科領域では術後の再発及び転移防止を目標とする治療を行うことが予後の改善に極めて重要であり、このような癌患者の予後の改善に用いられる薬剤は副作用が少なく、長期にわたって患者のQOLを維持できる薬剤であることが必要とされており（実験医学、第16巻（増刊）、第193～202ページ、1998年）、そのためには利便性の面からも経口剤が望ましいといえる。

【0008】 しかしながら、従来の経口抗癌剤において、明確な予後改善効果が期待できる薬剤は、悪液質の改善作用が示唆されている5-FUのプロドラッグ（5-deoxy-5-fluorouridine: 5-DFUR）等一部の薬剤にのみ認められているのが現状である（漆崎一朗編、「癌悪液質の一病態と治療の最新の動向」、第160～169ページ、先端医学社、1993年）。

【0009】 一方、ラクトフェリンは、涙、唾液、末梢血、乳汁等に含まれている無害、かつ天然の鉄結合蛋白質（1分子当たり2個の鉄イオンを結合可能）であり、分子量は、ウシ・ラクトフェリンが86,000、ヒト・ラクトフェリンが88,000である（今堀和友・山川民夫監修、「生化学辞典」、第2版、第1390ページ、東京化学同人、1990年）。

【0010】 ラクトフェリンは、大腸菌、カンジダ菌、クロストリジウム菌等の有害微生物に対して抗菌作用を示すことが知られている〔ジャーナル・オブ・ペディアトリクス（Journal of Pediatrics）、第94巻、第1ページ、1979年〕。また、ラクトフェリンはヒト及び動物の腸内にビフィズス菌、乳酸菌等の有用細菌を定着するのに有効であること（特許第2532911号）、及びビフィズス菌増殖因子であること（特開平2-225419号公報）も知られている。

【0011】 更に、ラクトフェリンは、次のとおり多種多様な用途が開示されている。

【0012】 1) 抗菌剤、抗ウイルス剤、抗寄生虫剤
特開昭61-83131号公報、特開昭62-249931号公報、特開昭63-56273号公報、特開昭63-284133号公報、特開平1-44273号公報、特開平1-221319号公報、特開平1-233226号公報、特開平2-48534号公報、特開平2-191205号公報、特開平2-233619号公報、特開平3-181421号公報、特開平3-193708号公報、特開平3-220130号公報、特開平6-48956号公報、特開平6-199698号公報、特開平6-256211号公報、特開平6-316

529号公報、特開平7-206701号公報、特開平7-316069号公報、特開平9-2970号公報、特開平9-40578号公報、特開平9-165342号公報、及び特開平10-59865号公報

【0013】2) 造血剤

特開昭62-125398号公報、特開昭63-22525号公報、特開平2-6408号公報、特開平3-130060号公報、特開平4-8269号公報、特開平4-141067号公報、及び特開平4-95100号公報

10

【0014】3) 皮膚、外用剤

特開平1-135726号公報、特開平7-196529号公報、特開平8-59450号公報、特開平8-231462号公報、及び特開平8-333260号公報

【0015】4) 口腔、歯科剤

特開平5-279266号公報、特表平8-506098号公報、及び特開平8-217693号公報

【0016】5) 眼科用剤

WO92/08477号公報、特開平8-301785号公報、及び特開平9-30966号公報

20

【0017】6) 免疫賦活剤、免疫促進剤

特開平5-178759号公報、特開平6-32743号公報、特開平6-145068号公報、及び特表平7-507763号公報

その他、胃腸管成長促進剤（特開平1-93534号公報）、細菌毒素中和剤（特開平2-207089号公報）及び特表平5-501416号公報）、老化防止剤（特開平4-58871号公報、及び特開平5-124980号公報）、降圧剤（特開平4-316598号公報）、抗リウマチ剤（特開平5-1866368号公報）、神経成長因子産生促進剤（特開平5-32557号公報）、消化管細胞賦活化剤（特開平6-48955号公報）、脳保護剤（特開平6-172200号公報）、動脈硬化予防剤（特開平6-234655号公報）、ムチン産生促進剤（特開平9-12473号公報）、血管新生病治療剤（特開平9-194388号公報）、抗異常腺窓剤（特開平10-25249号公報）、エンドトキシン誘発性疾患治療薬（特開平10-114675号公報）、胃腸障害予防及び／又は治療剤（特開平10-130164号公報）等が知られている。

【0018】また、ラクトフェリンの抗腫瘍剤としての用途については、既に抗腫瘍剤（特開昭63-51337号公報）、経口がん転移抑制剤（特開平10-59864号公報）等が開示されている。しかしながら、ラクトフェリンが癌患者の予後の改善に有効であることは、従来知られておらず、文献も皆無である。

【0019】一方、ラクトフェリン類の加水分解物については、ウイルス感染防止剤（特開平2-233619号公報）、抗菌剤及びチロシナーゼ活性阻害剤（特開平

5-320068号公報）、抗菌剤及びそれを配合した化粧料（特開平6-279310号公報）、抗酸化剤（特開平6-199687号公報）、IgA産生促進剤（特開平6-32743号公報）、抗真菌剤（特開平7-309774号公報）等が知られている。

【0020】また、ラクトフェリン類の加水分解物の抗腫瘍剤としての用途については、非経口用抗腫瘍剤（特開平7-309771号公報）が開示されている。

【0021】しかしながら、ラクトフェリン類の加水分解物が、癌患者の予後の改善に有効であることは従来知られておらず、文献も皆無である。

【0022】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、癌患者の予後改善に有効な物質について鋭意研究を行った結果、ラクトフェリン類、及びラクトフェリン類の加水分解物が、末期癌の悪液質の改善、及び術後の予後の改善に極めて有効であることを見い出し、本発明を完成した。

【0023】本発明の目的は、副作用がほとんどなく長期間経口投与可能な癌患者の予後改善剤を提供することである。

【0024】

【課題を解決するための手段】前記課題を解決する本発明は、ラクトフェリン及び／又はラクトフェリンの加水分解物を有効成分として含有し、癌患者に経口投与される癌疾患の予後改善剤であり、癌疾患が、皮膚癌、肺癌、喉頭癌、舌癌、乳癌、肝臓癌、脾臓癌、食道癌、胃癌、小腸癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮癌、前立腺癌又は膀胱癌であること、ラクトフェリンが、金属非飽和ラクトフェリン、金属飽和ラクトフェリン、及びアポラクトフェリンからなる群より選択される1種又は2種以上の混合物であること、並びにラクトフェリン及び／又はラクトフェリンの加水分解物が、体重1kg当たり1日20mg～15g投与されることを望ましい態様としてもいる。

【0025】次に本発明について詳細に説明する。

【0026】

【発明の実施の形態】本発明の有効成分として使用するラクトフェリン類は、市販品であってもよく、哺乳類（例えは、ヒト、ウシ、スイギュウ、ウマ、ヤギ、ヒツジ等）の初乳、移行乳、常乳、末期乳等、これらの処理物である脱脂乳、ホエー等からイオン交換クロマトグラフィー等の常法により分離したラクトフェリン、ラクトフェリンから常法により鉄を除去したアポラクトフェリン、アポラクトフェリンに鉄、銅、亜鉛、マンガン等の金属を一部又は完全にキレートさせた金属非飽和ラクトフェリン、又は金属飽和ラクトフェリンであってよい。

【0027】また、天然のヒト・ラクトフェリンは、大量に製造することはできないが、組換えDNA技術によ

40

50

り得られる組換え真菌、組換え乳牛（トランスジェニック・カウ）等により生産されるヒト・ラクトフェリンも本発明に使用することができる。

【0028】本発明の有効成分として使用するラクトフェリン類の加水分解物は、前記ラクトフェリン類を酸又は酵素により加水分解して製造する。具体的には次のとおりである。

【0029】酸による加水分解は、ラクトフェリン類を0.1～20%（重量。以下、特に断りのない限り同じ。）、望ましくは5～15%、の濃度で水、精製水等に溶解し、得られた溶液に酸（例えば、塩酸、リン酸等の無機酸、クエン酸等の有機酸）を添加し、溶液のpHを1～4に調整し、所定温度に保持して所定時間加水分解する。より具体的には、pHを1以上2未満に調整した場合は80～130℃に保持し、1～120分間、またpHを2以上4未満に調整した場合は80～130℃に保持し、1～120分間、加水分解を行う。次いで、反応液を冷却し、必要に応じて中和し、脱塩し、脱色することができる。

【0030】酵素による加水分解は、ラクトフェリン類を0.5～20%、望ましくは5～15%、の濃度で水、殺菌水、精製水等に溶解し、加水分解に使用的酵素の至適pHに調整し、酵素を添加し、酵素の至適作用温度に保持して加水分解を行う。使用する酵素には、特に制限がなく、市販品、例えばモルシンF（商標。盛進製薬社製。至適pH2.5～3.0）、豚ペプシン（和光純薬工業社製。至適pH2～3）、スマチームAP（商標。新日本化学社製。至適pH3.0）、アマノA（商標。天野製薬社製。至適pH7.0）、トリプシン（ノボ社製。至適pH8.0）等のエンドペプチダーゼを単独又は任意に組合わせて使用する。

【0031】更に、これらの酵素に、例えば、特公昭48-43878号公報記載の方法により製造される乳酸菌由来のエキソペプチダーゼ、又はペプチダーゼを含有する市販のしょう油酵素（田辺製薬社製）を組合わせて使用することもできる。使用する酵素量は、基質に対して0.1～5.0%の範囲である。

【0032】酵素による加水分解は、15～55℃、望ましくは30～50℃、の温度で30～600分間、望ましくは60～300分間、保持して行われる。次いで、反応液をそのまま又は中和し、常法により酵素を加熱失活し、必要に応じて脱色し、加水分解物を得る。

【0033】以上のとおり得られたラクトフェリン類及びラクトフェリン類の加水分解物をそれぞれ単独、又は併用して本発明の癌疾患の予後改善剤の有効成分とすることができる。

【0034】前記ラクトフェリン及び/又はその加水分解物を有効成分とする本発明の予後改善剤は、公知の方法により種々の態様に製剤化され、経口投与される。具体的製剤として、錠剤（糖衣錠、コーティング錠、バッ

カル錠を含む。）、散剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む。）、顆粒剤（コーティングしたものを含む。）、丸剤、トローチ剤、液剤、又はこれらの製剤学的に許容され得る徐放製剤等を例示することができる。

【0035】前記の製剤は、公知の製剤学的製法に準じ、製剤として薬理学的に許容され得る担体、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤等と共に医薬組成物として製剤化される。これらの製剤に用いる担体及び賦形剤としては、乳糖、ブドウ糖、白糖、マンニトール、馬鈴薯澱粉、トウモロコシ澱粉、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、結晶セルロース、カンゾウ末、ゲンチアナ末など、結合剤としては例えば澱粉、ゼラチン、シロップ、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等を例示することができる。

【0036】また、崩壊剤としては、澱粉、寒天、ゼラチン末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウム等を例示することができる。

【0037】また、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、水素添加植物油、マクロゴール等、着色剤としては医薬品に添加することが許容されている赤色2号、黄色4号、青色1号等を、それぞれ例示することができる。

【0038】更に、錠剤及び顆粒剤は、必要に応じ白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、精製セラック、ゼラチン、ソルビトール、グリセリン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、フタル酸セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルメタクリレート、メタクリル酸重合体等により被膜することもできる。

【0039】本発明の癌疾患の予後改善剤は、有効成分であるラクトフェリン類及び/又はラクトフェリン類の分解物を薬剤1g当たり少なくとも1mg含むことが望ましく、投与量は年齢、症状等により異なるが、ヒト体重1kg当たり少なくとも1mgの割合で経口的に投与され、1日当たり20mg～15g投与することが望ましい。

【0040】また、本発明の癌疾患の予後改善剤は、乳由來の成分で安全性が高いため、他の抗癌剤、例えばマイトマイシンC、シスプラチン、フルオロウラシル、ブレオマイシン、イリノテカシン、インターフェロン、レンチナン、溶連菌抽出物等と併用することにより、これら薬剤の投与量を低減し得るとともに、癌疾患の予後改善に相乗効果が期待し得る。

【0041】次に、試験例を示して本発明を詳細に説明する。

【0042】試験例1

この試験は、ラクトフェリン類及びラクトフェリン類の加水分解物の予後改善効果の指標として、腫瘍増殖に伴う悪液質（体重の著明な減少。）の改善効果を調べるために行った。

【0043】1) 実験動物

4週齢の雄性CDFマウス（日本チャールスリバーより購入）30匹を無作為に1群10匹に分け、固体飼料（船橋農場製）及び水を自由摂取させ、1週間予備飼育した。

【0044】2) 腫瘍細胞

マウスの皮下に継代して2週間の結腸癌（colon 26：財団法人癌研究所から入手。）を切り出し、壊死している部分を除き冷PBS（-）で洗浄し、眼科鉗で粥状となし、同液を添加してメッシュ（MESH 100）で濾過した。濾過した細胞液中の赤血球を20 mMトリス-0.83%塩化アンモニウム溶液で除去し、PBSで洗浄し、同液で細胞浮遊液（ 1×10^6 個/ml）を調製した。

【0045】3) 試料の調製

ラクトフェリンは市販品（森永乳業社製）を、ラクトフェリン加水分解物は参考例と同一の方法により製造し、ラクトフェリン及びラクトフェリン加水分解物を0.2%の割合で飲用水に溶解し、試料を調製した。

【0046】4) 試験方法

前記細胞浮遊液0.5ml（細胞数 10^5 個）をマウス腹部皮下に移植し、移植当日から1群にはラクトフェリン（LF投与群）含有飲用水を、他の1群にはラクトフェリン加水分解物（L FH投与群）含有飲用水を、それぞれ30日間自由摂取させた。また、残りの1群（対照群）には通常の飲用水を摂取させた。

【0047】観察は移植後の生存日数、腫瘍重量及び体重変動について行った。生存日数については、動物の死亡を毎日2回観察し、死亡日数を記録した。腫瘍重量は、週2回、腫瘍の長径（L）と短径（S）を計測し、 $(L \times S^2) / 2$ の式から推定腫瘍重量を算出した。

【0048】5) 試験結果

この試験結果は図1乃至図3に示すとおりである。図1から明らかなとおり、対照群では移植後20日から死亡例がみられ、40日には全例が死亡したが、LF投与群及びL FH投与群では生存期間の延長が認められた。

【0049】体重の推移は図2に示すとおりであり、対照群では移植後10日頃から著明な体重減少が認められ、18日に最低値を示したが、LF投与群及びL FH投与群では体重の減少は軽度であった。尚、移植19日以降は、腫瘍重量の増加により各群の体重は見かけ上増加した。

【0050】一方、腫瘍増殖に対する効果については、図3に示すとおり試験した3群間で明確な差は認められなかった。このことは、図1及び図2の結果を総合して考察すれば、LF及びL FHが、腫瘍そのものに作用し

特開2000-229881

て腫瘍を殺滅するのではなく、LF及びL FHが処置後の改善に効果を奏していることを立証するものである。

【0051】以上の結果から、ラクトフェリン及びラクトフェリン加水分解物は、腫瘍増殖に伴って発現する悪液質（体重の著明な減少）を明らかに改善し、生存期間の延長に寄与することが判明した。

【0052】尚、腫瘍細胞、ラクトフェリン類及びラクトフェリン類の加水分解物の種類を変更して試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。

【0053】試験例2

この試験は、ラクトフェリン及びその加水分解物が、手術及び化学療法併用療法に及ぼす予後改善効果を調べるために行った。

【0054】1) 実験動物

7週齢の雄性C57BL/6マウス（日本エスエルシーより購入）40匹を無作為に1群10匹に分け、固体飼料（船橋農場製）及び水を自由摂取させ、1週間予備飼育した。

【0055】2) 腫瘍細胞

ルイス肺癌細胞（3LL：大日本製薬から入手。） 5×10^6 個をマウス尾静脈内に移植し、2週間後に肺転移巣を3~4個切除し、これをメッシュ（FALCON2350）で濾過し、10%ウシ胎仔血清含有 RPMI 1640培養液で1回洗浄し、同培養液に浮遊させ培養フラスコ（ 25 cm^2 ）にまき、3~4回継代して癌細胞を増殖させ、試験に使用した。

【0056】3) 試料の調製

ラクトフェリンは市販品（森永乳業社製）を、ラクトフェリン加水分解物は参考例と同一の方法により製造し、ラクトフェリン及びラクトフェリン加水分解物を0.2%の割合で飲用水に溶解し、試料を調製した。

【0057】4) 試験方法

ルイス肺癌細胞 2×10^6 個を、マウス右足蹠皮下に移植し、7日目に右下肢を切断（手術）し、切断日と切断7日後にマイトイシンC（以下、MMCと略記する。） 1.0 mg/kg を腹腔内投与した。ラクトフェリン（LF投与群）及びラクトフェリン加水分解物（L FH投与群）は、手術7日前より術後30日まで摂取させた。

【0058】各群を次のとおり処置し、各群の生存日数を比較した。

- ①第1群：右下肢切断（手術）のみの群
- ②第2群：手術+MMC（化学療法剤）投与群
- ③第3群：手術+MMC+ラクトフェリン投与群
- ④第4群：手術+MMC+ラクトフェリン加水分解物投与群

【0060】5) 試験結果

この試験の結果は図4に示すとおりである。図4から明らかなとおり、手術後に化学療法剤を投与し、更にラクトフェリンを経口的に投与した第3群、及び同様にラク

トフェリン加水分解物の経口的に投与した第4群は、手術後にMMCのみを経口的に投与した第2群に比較して、明らかな延命効果が認められた（延命率の向上）。即ち、ルイス肺癌細胞を用い、原発巣の手術摘出後にMMCを2回併用し、ラクトフェリンを手術前後より経口摂取した第3群が最も生存率が高く、治癒生存例が多数認められた。

【0061】また、手術のみの第1群に比較して、これにMMCを経口投与した第2群の延命率が減少したが、ラクトフェリン又はラクトフェリン加水分解物を経口投与することにより、MMCの毒性が軽減され生存率が著しく向上した。

【0062】尚、腫瘍細胞、ラクトフェリン及びその加水分解物の種類を変更して試験したが、ほぼ同様の結果が得られた。

【0063】参考例

市販のウシ・ラクトフェリン（森永乳業社製）500g*

| | |
|----------------------------|----------|
| ウシ・ラクトフェリン（森永乳業社製） | 18.0 (%) |
| 乳糖（森永乳業社製） | 18.5 |
| トウモロコシ澱粉（日清製粉社製） | 52.7 |
| ステアリン酸マグネシウム（太平化学産業社製） | 1.4 |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品社製） | 9.4 |

ウシ・ラクトフェリン、乳糖、トウモロコシ澱粉及びカルボキシメチルセルロースカルシウムの混合物に、滅菌精製水を適宜添加しながら均一に混練し、50℃で3時※

*を精製水9lに溶解し、0.1規定の塩酸によりpHを2.5に調整し、市販の豚ペプシン（シグマ社製）10gを添加し、37℃で6時間加水分解した。次いで0.1規定の水酸化ナトリウムによりpHを7.0に調整し、75℃で10分間加熱処理して酵素を失活させ、のち室温に冷却し、15,000rpmで30分間遠心分離し、得られた上清を常法により凍結乾燥し、ウシ・ラクトフェリン加水分解物約420gを得た。

【0064】次に、実施例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0065】

【実施例】実施例1（ウシ・ラクトフェリンを配合した錠剤の調製）

次の組成からなる錠剤の予後改善剤を次の方法により製造した。

【0066】

| | |
|----------------------------|---------|
| ウシ・ラクトフェリン（ミライ社製） | 8.0 (%) |
| 果糖ブドウ糖液糖（参松工業社製） | 12.4 |
| クエン酸（上野製薬社製） | 0.2 |
| クエン酸ナトリウム（丸善製薬社製） | 0.2 |
| カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品社製） | 0.2 |
| 精製水（大塚製薬社製） | 79.0 |

各成分を混合し、常法によりシロップ剤を製造した。

【0068】実施例3（カプセル入りウシ・ラクトフェリンの調製）

乳糖（和光純薬工業社製）600g、トウモロコシデンプン（日清製粉社製）400g、結晶セルロース（和光純薬工業社製）400g及びウシ・ラクトフェリン（ミライ社製）600gを、50メッシュ篩（ヤマト科学社製）により篩分けし、厚さ0.5mmのポリエチレン製の袋にとり、転倒混合し、全自動カプセル充填機（Cesere Pedini社製。プレス式）を用い、前記粉末をカプセル（日本エランコ社製。1号ゼラチンカプセル0p. Yello w No.6 Body。空重量は75mg）に内容量275mgで充填し、ラクトフェリン82mg入りのカプセル剤★

★7,000個を得た。

【0069】実施例4（ヒト・ラクトフェリン散剤の調製）

予め6号篩（井内盛栄堂社製）で篩分けしたヒト・ラクトフェリン粉末（ミライ社製）100g及び乳糖（森永乳業社製）500gを乳鉢中で混和し、これに予め5号篩（井内盛栄堂社製）で篩分けした乳糖（森永乳業社製）400gを添加して混和し、全量を再度5号篩で篩分けし、1包5gずつ分包機（東京商会。OMP-90A）により分包し、10%ヒト・ラクトフェリン散剤200包を得た。

【0070】

| | |
|------------------|----------|
| ウシ・ラクトフェリン加水分解物 | 16.5 (%) |
| （参考例と同一の方法により製造） | |
| 乳糖（森永乳業社製） | 18.5 |
| 馬鈴薯澱粉（関東化学社製） | 54.2 |

11
 ステアリン酸マグネシウム（日本油脂社製） 1. 4
 カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品社製） 9. 4
 ウシ・ラクトフェリン、乳糖、馬鈴薯澱粉及びカルボキシメチルセルロースカルシウムの混合物に、滅菌精製水を適宜添加しながら均一に混練し、55℃で2時間乾燥* 【0071】

実施例6（ウシ・ラクトフェリン加水分解物を配合したシロップ剤の調製） 6. 5 (%)

ウシ・ラクトフェリン加水分解物

(参考例と同一の方法により製造)

果糖ブドウ糖液糖（参松工業社製）

14. 0

0. 2

クエン酸（田辺製薬社製）

0. 2

クエン酸ナトリウム（岩城製薬社製）

0. 2

カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品社製）

78. 9

精製水（扶桑薬品工業社製）

78. 9

各成分を混合し、常法によりシロップ剤を製造した。※※【0072】

実施例7（ウシ・ラクトフェリン及びウシ・ラクトフェリン加水分解物を配合した錠剤の調製）

10. 0 (%)

8. 0

ウシ・ラクトフェリン加水分解物

18. 5

(参考例と同一の方法により製造)

乳糖（森永乳業社製）

52. 7

馬鈴薯澱粉（関東化学社製）

1. 4

ステアリン酸マグネシウム（太平化学産業社製）

9. 4

カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品社製）

3) 他の抗癌剤、例えばマイトマイシンC、シスプラチニン、フルオロウラシル、ブレオマイシン、イリノテカイン、インターフェロン、レンチナン、溶連菌抽出物等と併用することにより、これら薬剤の投与量を低減し得るとともに、予後改善の相乗効果が期待できる。

4) 抗癌剤と併用することにより、抗癌剤の毒性を軽減できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、腫瘍細胞移植後日数と生存率との関係を示すグラフである。

【図2】図2は、腫瘍細胞移植後日数と体重との関係を示すグラフである。

【図3】図3は、腫瘍細胞移植後日数と推定腫瘍重量との関係を示すグラフである。

【図4】図4は、各処置を行った場合における腫瘍細胞移植後日数と生存率との関係を示すグラフである。

ウシ・ラクトフェリン、ウシ・ラクトフェリン加水分解物、乳糖、馬鈴薯澱粉及びカルボキシメチルセルロースカルシウムの混合物に、滅菌精製水を適宜添加しながら均一に混練し、50℃で2時間乾燥させ、得られた乾燥物にステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、常法により打錠し、錠剤を得た。

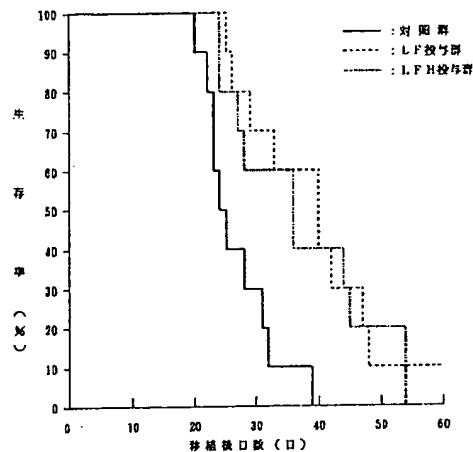
【0073】

【発明の効果】以上詳細に記載したとおり、本発明は、ラクトフェリン及び／又はラクトフェリンの加水分解物を有効成分として含有し、癌患者に経口投与される癌疾患の予後改善剤であり、本発明により奏せられる効果は次のとおりである。

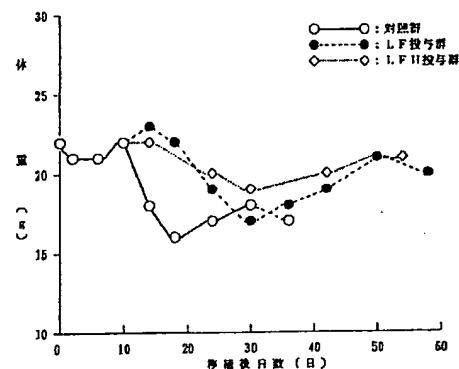
1) 牛乳等に含有され、日常的に摂取されている蛋白質又はその加水分解物なので、長期間連続摂取しても副作用がほとんどない。

2) 予後の改善に著効を有する。

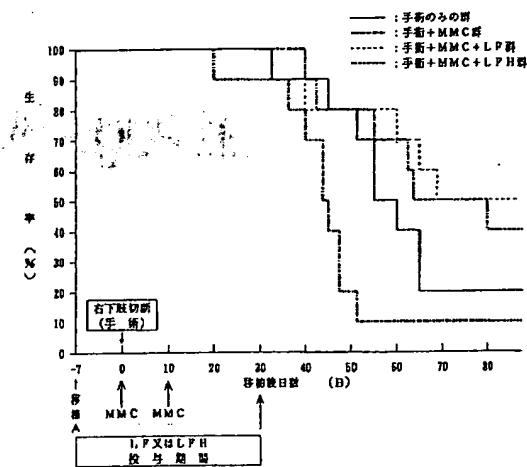
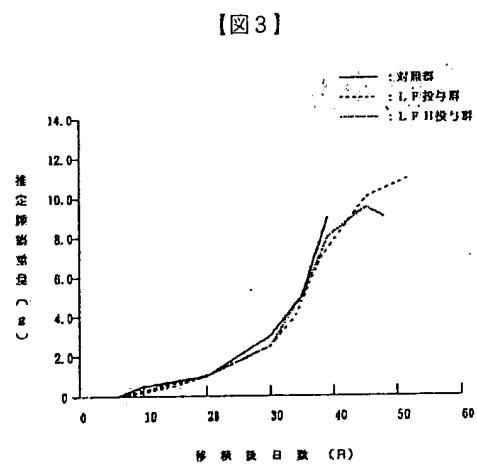
【図1】



【図2】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 横田 知宏
 神奈川県座間市東原五丁目1番83号 森永
 乳業株式会社生物科学研究所内

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA03 BA33 BA43 BA44
 CA38 DC50 MA17 MA35 MA37
 MA41 MA43 MA52 NA06 NA10
 NA14 ZB262

This Page Blank (uspto)